UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1949 N° 91

La Vitamine E
dans le Traitement des Dermatoses
(Fibroses dermiques diffuses)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Décembre 1949

PAR

H. GARRETTA

Elève à l'Ecole du Service de Santé Militaire
Diplômé en Hygiène et en Hydrologie

MEMBRES DU JURY... MM. NANTA, *Président.*
ANDRIEU
GADRAT } *Assesseurs*
BAZEX
POULHÈS, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE
R. LION
2, Rue Romiguières, 2
1949

La Vitamine E

dans le Traitement des Dermatoses

(Fibroses dermiques diffuses)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
Doyen	LEFEBVRE
Assesseur	BRUSTIER.
oyens honoraires	GORSE-CALVET.

Professeurs honoraires
MM. RISPAL, MERIEL, RIBAUT, CLERMONT, LAFFORGUE, SERR GARIPUY

PROFESSEURS

	MM.
Clinique de neurologie et psychiatrie	RISER
Clinique médicale	TAPIE ROQUES
Clinique obstétricale	GUILHEM
Physiologie	SOULA
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING
Physique biologique et médicale	BUGNARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA
Chimie et toxicologie	BRUSTIER
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE
Anatomie	VALLOIS LAZORTHES
Histoire naturelle	DELAS
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.)

	MM.
Pharmacie	CAUJOLLE
Pathologie interne et clinique des maladies de la tuberculose	MOREL
Bactériologie - Hygiène - Médecine sociale	ANDRIEU
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.)
Matière médicale	VINCENT
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL (P.)
Anatomie pathologique	FABRE (J.),
Cliniq. oto-rhino-laryngologique et chirurgie maxillo-faciale.	CALVET
Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Chimie biologique	VALDIGUIE.
Médecine légale et du travail	PLANQUES
Histologie et embryologie	BROUSSY.
Médecine Sociale	BOUNHOURE
Thérapeutique	GADRAT,
Pathologie externe	GRIMOUD,

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie ..... M. BAISSET, Anatomie ..... COULOUMA.

AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	POULHES ch. d. f.
Histologie	BIMES, ch. des f.
Médecine	DARNAUD, GERAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.),
Ophtalmologie	DEODATI.
Physique Médicale	MARQUES.
Obstétrique	PONTONNIER, ch. d. f.
Pharmacie	COUTURIER.
Microbiologie	BOUISSET. (Maître de Conférence)

	MM.
Chirurgie	RIEUNAU, DIEULAFE, DAMBRIN (P.),
Chimie générale pharmaceutique	BLANC. (Maître de conférence)
Botanique	Mme DULUCQ-MATHOU
Odonto-Stomatologie	CADENAT
Neuro-psychiatrie	GAYRAL. ch. d f.

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GUILHEM
Chimie pathologique	VALDIGUIE (P.)
Chimie biologique	VALDIGUIE (P.)
Chimie minérale	BLANC
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT
Dermatologie et syphiligraphie	BAZEX,
Législation pharmaceutique	BOUISSET
Tuberculose	MOREL
Chirurgie pulmonaire	DAMBRIN (P.)
Microbiologie	BOUISSET

	MM.
Parasitologie	LASSERRE
Cryptogamie	Mme DULUC-MATHOU.
Chimie analytique	BLANC
Hydrologie et géologie	ASTRE
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS
Pharmacodynamie	BAISSET.
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE.
Urologie	LHEZ.
Ophtalmologie	DEODATI.
Neuro-chirurgie	LAZORTHES,
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX.
Mycologie	MORQUER

Secrétaire de la Faculté .... ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération du 12 mai 1891.)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1949 N° 91

La Vitamine E dans le Traitement des Dermatoses (Fibroses dermiques diffuses)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Décembre 1949

PAR

H. GARRETTA

Elève à l'Ecole du Service de Santé Militaire
Diplômé en Hygiène et en Hydrologie

MEMBRES DU JURY... MM. NANTA, *Président.*
ANDRIEU
GADRAT *Assesseurs*
BAZEX
POULHÈS, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE
R. LION
2, Rue Romiguières, 2
1949

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

En faible témoignage de mon immense amour et de ma profonde reconnaissance.

A LA MEMOIRE DE MA GRAND-MERE

A MON GRAND PERE

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS ET A MES CAMARADES
DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE

A MES CHEFS

A MES MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTE DE MEDECINE
DE TOULOUSE

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur NANTA

Professeur de Clinique de Dermato-Vénérologie,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A NOTRE JURY DE THESE

A Monsieur le Professeur ANDRIEU

Avec l'expression de notre très respectueuse reconnaissance pour l'intérêt qu'il nous a porté dans nos études.

A Monsieur le Professeur GADRAT

Avec notre respectueuse gratitude pour l'accueil si bienveillant qu'il nous a toujours réservé.

A Monsieur le Docteur BAZEX

Chef de Clinique à la Faculté.

Pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée dans l'élaboration de cette thèse.

Hommage respectueux et remerciements.

A Monsieur le Professeur Agrégé POULHES

Qui a bien voulu siéger dans notre Jury de thèse. Respectueux remerciements.

PLAN DE L'OUVRAGE

I. — Rappels sur la vitamine E

Historique.

Utilisation en thérapeutique.

II. — Utilisation de la vitamine E en dermatologie.

Son application dans un cas de nécrobiose lipoïdique des diabétiques.

III. — La vitamine E dans le traitement du lupus érythémateux.

Observations du Dr J. E. Burgess.

Observations du Dr A. Bazex.

Conclusions.

IV. — La vitamine E dans le traitement des sclérodermies.

V. — Etude physio-pathologique de l'action de la vitamine E en dermatologie.

VI. — Conclusions générales.

CHAPITRE PREMIER

I. — RAPPELS SUR L'HISTORIQUE DE LA VITAMINE E

Bien avant 1922, H. A. Martill, Conklin et Stone avaient constaté que les animaux de laboratoire ne pouvaient se développer avec un régime exclusivement lacté.

Ils eurent le mérite de remarquer que ce trouble du développement disparaissait si on ajoutait à la ration une petite quantité de germe de blé.

En 1922 H. M. Evans commença l'étude expérimentale de ce facteur alimentaire liposoluble contenu dans le germe de blé. Il s'aperçu que les facteurs E constituaient réellement des vitamines car indispensables pour de très nombreux animaux (rats, poules bovidés, chevaux, etc...). De ces travaux, il découle que la carence en vitamine E est longtemps compatible avec la vie de l'animal, et les troubles observés sont très lents à se produire. La déficience en facteur E provoque deux sortes de troubles prédominants portant :

1° Sur les fonctions de reproduction en produisant chez le mâle, d'abord une azoospermie, puis

une dégénérescence irréparable de l'épithélium séminal, d'où stérilité irréversible.

Chez la femelle, par contre, l'ovaire reste longtemps indemme. C'est la nutrition intra utérine du fœtus qui est entravée.

Fécondation et nidation sont normales, mais, au bout de quelque temps, l'avortement spontané se produit.

En résumé, l'avitaminose E anéantit le testicule, ménage l'ovaire et tue le fœtus.

2° Sur l'appareil neuro-musculaire en produisant chez le jeune animal des paralysies au niveau des extrémités postérieures et, d'après Evans, Burr et Blumberg, l'apparition de dystrophies musculaires progressives.

Ringsted et L. Einarson, faisant l'expérience sur le rat adulte, virent que l'avitaminose provoque des lésions nerveuses et musculaires se traduisant par une démarche ataxique, puis par une paralysie flasque et atrophique du train postérieur.

A l'autopsie de l'animal carencé, on trouve des lésions portant :

a) Sur les cellules de la corne antérieure de la moelle;

b) Sur les racines postérieures;

c) Sur certaines parties des cordons postérieurs;

d) Sur les muscles, où l'atteinte est précoce.

Evans et Burr concentrèrent et purifièrent cette vitamine à partir du germe de blé.

Le même Evans et Emerson l'identifièrent chimiquement en 1936 et lui donnèrent le nom de Tocophérol.

Par la suite les biochimistes suisses (P. Karrer), allemands et américains, isolèrent rapidement 4 Tocophérols, α, β, γ et δ, tous liposolubles, d'une stabilité remarquable vis à vis de la chaleur et même de la dessication, de l'oxydation et de la réduction.

Enfin, P. Karrer reproduisit par synthèse l'α-Tocophérol qui paraît être l'élément le plus actif.

Indications classiques du facteur E en therapéutique

Le facteur E est couramment utilisé :

1° Dans le traitement préventif de certaines stérilités et des avortements spontanés chez la femme.

Chez l'homme, dans l'azoospermie, le traitement par la vitamine E a parfois donné quelque résultat.

2° Dans le traitement des syndromes neurologiques.

Ainsi, dans la sclérose latérale amyotrophique et dans une série de dystrophies musculaires et de myopathies, l'α-tocophérol synthétique a été préconisé à forte dose.

Les résultats de ce traitement sont d'ailleurs contradictoires.

CHAPITRE II

UTILISATION DE LA VITAMINE E EN DERMATOLOGIE, SON APPLICATION DANS UN CAS DE NECROBIOSE LIPOIDIQUE

Jusqu'à ces temps derniers, la vitamine E n'était utilisée en thérapeutique que dans le traitement des affections précitées.

Elle vient d'être utilisée récemment et avec un nombre assez considérable de succès dans certaines affections dermatologiques.

C'est sur l'importance et l'intérêt de cette nouvelle thérapeutique que nous voudrions insister.

En effet, J. F. Burgess (Montréal-Canada) pensa que la vitamine E pourrait avoir une action sur le métabolisme des lipides. Aussi l'utilisa-t-il dans le traitement d'un cas de granulome ulcéro-nodulaire des jambes avec modifications lipoïdiques, compatible avec le diagnostic de nécrobiose lipoïdique des diabétiques.

La nécrobiose lipoïdique des diabétiques, encore appelée dyslipoïdose d'Oppenheim-Urbach est une affection assez peu connue en France car relativement rare. Par contre, cette dermatose était observée

à l'étranger. Un article récent de O. Kaalund-Jorgensen mentionne 120 cas publiés jusqu'en 1948.

En France, les remarquables recherches de M. Nanta et les travaux très documentées de MM. Sendrail et Bazex mettaient au point la question jusque là assez confuse des lipoïdoses cutanées.

La nécrobiose lipoïdique des diabétiques s'observe le plus souvent chez les diabétiques avérés ou chez les sujets atteints d'hyperglycémie. On crut même que cette dermatose était l'apanage exclusif des diabétiques. Cependant, un certain nombre de cas, 20 ou 25 suivant les statistiques, ont été observés chez les non diabétiques.

Il n'en est pas moins vrai que la constatation de cette dermatose doit faire rechercher le diabète et peut être un symptôme révélateur.

La nécrobiose lipoïdique peut revêtir des aspects cliniques très différents. Les lésions siègent le plus souvent aux membres inférieurs (jambes) et sont fréquemment bilatérales et symétriques.

L'apparition de petits nodules infiltrés rouges violacés constituerait le début de l'affection. Puis ces nodules s'étalent, formant une plaque surélevée. ferme, dont le centre se déprime progressivement.

La lésion évoluée peut revêtir trois aspects principaux :

1° Celui d'une dermite sclérodermiforme atrophiante, en nappes ou en bandes allongées sur la face antérieure des jambes. L'étendue des placards est variable; leur centre a une couleur jaune chamois évocatrice, cependant inconstante.

L'épiderme est lisse, mince, atrophique, collodionné, presque transparent, collé sur les plans profonds comme dans une plaque de sclérodermie.

La zone périphérique. légèrement surélevée, rouge ou violacée, de consistance pâteuse ou élastique, entoure le centre déprimé du placard.

Cette zone est souvent réduite à un liseré viola-

cé bien tracé, caractère clinique très important mais inconstant. Des télangiectasies nombreuses parcourent le placard, sur le centre duquel surviennent parfois des ulcérations croûteuses.

2° Celui d'un placard syphiloïde simulant des lésions tertiaires en nappes tubérculo-ulcéreuses.

Les lésions ont un contour irrégulier, déchiqueté, un centre atrophique cicatriciel et une bordure marquée par des ulcérations croûteuses.

La couleur n'est pas rouge sombre comme celle des syphilis tertiaires, mais plus vive ou violacée, ou bigarrée avec des zones brunes et jaunâtres.

De plus, les ulcérations ne sont pas creusées dans un tubercule dur et infiltré comme le sont les ulcérations syphilitiques.

3° Celui d'un granulome annulaire avec des élevures fermes groupées en anneau autour d'un centre déprimé. Le bourrelet annulaire a une coloration rose pâle en général.

D'autres aspects peuvent être observés : celui d'un placard parakératosique pseudo-verruqueux, celui d'une dermite ocre, celui d'ulcérations ovalaires ou polycycliques.

L'histologie donne la certitude du diagnostic Les lésions importantes siègent dans le derme : elles se présentent sous forme de plages nodulaires de dégénérescence fibrinoïde, de prénécrose, à peu près dépourvues de cellules.

A la périphérie de ces plages, on note un infiltrat histio-lymphocytaire à prédominance périvasculaire, ainsi que des thromboses plus ou moins complètes des petits vaisseaux. On a observé des cellules géantes et des cellules épithélioïdes.

Sur des coupes à congélation colorées par les colorants des graisses on note la présence de dépôts lipoïdiques. Ceux-ci se présentent sous la forme de granulations ou de véritables blocs, teintés en rouge

vif par le Soudan III, en bleu violet par le bleu de Nil, en noir foncé par l'acide osmique.

Ces dépôts se trouvent en général au centre des zones de dégénérescence du collagène.

Ils sont à peu près exclusivement extra-cellulaires.

Le pronostic de cette affection est bénin, mais les lésions cutanées sont habituellement chroniques.

Le traitement est avant tout le traitement général du diabète. Mais, ni le régime, ni l'insuline ne semblent avoir une action sur la dermatose. Les injections locales d'insuline préconisées par Urbach ont des effets très inconstants. La physiothérapie, les ultraviolets, la radiothérapie sont restés sans effet.

Pensant que la vitamine E pourrait avoir une action sur le métabolisme des lipides, J. F. Burgess de Montréal, l'utilisa dans un cas de nécrobiose lipoïde, dont voici l'observation :

Il s'agit d'une malade, Madame C. agée de 52 ans, dont le diabète fut découvert en 1941. En 1942, elle consulta pour des lésions nodulaires récemment apparues sur ses deux jambes. On porta le diagnostic d'Erythème induré du type Philipson. Elle était obèse. Le repos et un traitement d'entretien à l'insuline amènerent une guérison partielle, avec toutefois, une rechute en 1943.

En septembre 1946, on notait de multiples ulcérations sur le tiers inférieur de ses jambes. En même temps la douleur faisait son apparition.

On ne constata aucune lésion nodulaire profondemais on nota une infiltration avec inflammation périphérique et un peu de télangiectasie.

Le diabète, qui était modéré, était traité par l'insuline de temps à autre.

Le dosage du cholestérol avait varié en 5 ans de 159 milligrammes à 208 milligrammes pour 100 centimètres cubes de sang.

En octobre 1946 elle rentra à l'hôpital.

S'appuyant sur deux biopsies, le diagnostic de nécrobiose lipoïdique des diabétiques fut posé.

Le traitement par l'insuline et le repos au lit n'amenèrent aucun changement notable.

Elle reprit son travail qui l'obligeait à rester debout, et on lui administra chaque jour par voie intra-musculaire une préparation de vitamine E (natophérol huileux) à la dose de 250 milligrammes. Ceci du 2 décembre au 11 décembre 1946.

On lui administra en tout 2.500 milligrammes de tocophérol. On nota une amélioration sensible au bout d'une semaine de traitement et la douleur commença à s'atténuer.

La cicatrisation des zones ulcérées devint évidente et l'inflammation diminua nettement.

Tandis que la cicatrisation suivait son cours, les lésions devinrent légèrement jaunes et atrophiques, la télangiectasie devint plus évidente.

Les injections quotidiennes devenant trop pénibles, on cessa d'en faire, mais on administra alors la vitamine E (natophérol) « per os » à la dose de 100 milligrammes par jour.

Au bout d'un mois, la cicatrisation était achevée. Il subsistait un érythème résiduel avec atrophie et télangiectasie, mais sans épaississement notable.

On pratiqua une troisième biopsie à ce moment.

Le traitement par les tocophérols fut continué à la dose de 100 milligrammes par jour par voie orale, et, le 15 avril 1947, il ne restait plus des lésions qu'une cicatrite atrophique. On pratiqua à ce moment une quatrième et dernière biopsie.

Les deux premières biopsies pratiquées en octobre 1946 montrèrent un épiderme intact, une zone papillaire épaissie avec de nombreux capillaires dont la plupart étaient dilatés.

Autour de ces vaisseaux, on notait une infiltration lymphocytaire.

Quelques îlots graisseux étaient inclus dans la pro-

fondeur de la zone réticulaire où on notait des zones de nécrose extensive du collagène.

Les cellules présentaient de la dégénérescence, le cytoplasme ne pouvait être identifié et de nombreux noyaux étaient en pycnose et Karyorrhexie.

Aux abords de la zone nécrotique, on pouvait constater une intense prolifération du collagène.

Dans les zones nécrotiques, le tissu élastique qui était abondant à la périphérie, avait disparu.

On notait en outre de nombreux tubercules formés de cellules épithélioïdes et de cellules géantes multinucléées.

La troisième biopsie montrait une infiltration lymphocytaire atténuée et quelques vaisseaux dilatés.

On pouvait constater une régénération marquée des éléments collagènes et élastiques.

Les îlots graisseux tendaient à disparaître tout à fait.

Cette biopsie avait été faite un mois après le début du traitement par les tocophérols.

La quatrième biopsie montra que toutes les parties de l'épiderme étaient atrophiées.

On ne voyait aucune formation de tubercules, aucune zone de nécrose.

Après coloration, on ne retrouvait pas de lipoïdes.

Le processus granulomateux avait disparu, ne laissant subsister qu'une minime infiltration lymphocytaire périvasculaire. Le tissu élastique avait une disposition diffuse.

Ainsi, trois faits importants sont à retenir des effets du traitement par la vitamine E :

1° La régénération des fibres collagènes.
2° La disparition du processus granulomateux.
3° La disparition des dépôts de lipoïdes.

De plus, il faut noter que le granulome ulcéro-nodulaire des jambes sans modification lipoïdique pré-

sentant le diagnostic histologique d'érythème induré, répond de la même façon au traitement par les tocophérols (J. F. Burgess).

Burgess pensa que la régénération du système collagène était probablement l'élément fondamental des modifications observées après le traitement par la vitamine E.

CHAPITRE III

LA VITAMINE E DANS LE TRAITEMENT DU LUPUS ERYTHEMATEUX

Ayant ainsi constaté que l'administration de tocophérols à dose suffisante avait montré une puissante action de régénération du tissu conjonctif, il était logique d'appliquer la même thérapeutique à tout un groupe d'affections atteignant en premier lieu le tissu conjonctif.

C'est ce que firent J. F. Burgess et J. E. Pritchard de Montréal (Canada), qui essayèrent de déterminer la valeur d'une thérapeutique à base de tocophérols mixtes dans une série de cas de lupus érythémateux.

En effet, dans cette affection, le phénomène primordial est constitué par l'atteinte profonde du tissu conjonctif, comme nous le verrons tout à l'heure en considérant l'anatomie pathologique.

Mais auparavant faisons une rapide étude clinique de cette dermatose.

Le lupus érythèmateux est une affection cutanée érythémato squameuse destructrice et défigurante, ce qui lui a valu son nom.

Il se présente cliniquement sous forme de taches ou plaques bien limitées, érythémateuses, recouver-

tes de squames adhérentes. Ces plaques sont peu infiltrées et ont une tendance atrophique en leur centre.

Elles siègent avec prédilection sur la face, les oreilles, le cuir chevelu, les dos des mains et des doigts.

Leur évolution est généralement lente.

L'érythème est constant, tantôt rose clair, tantôt carminé ou livide. Dans les cas typiques, on trouve une hyperkératose fort adhérente formée de fines lamelles ou de lames stratifiées sèches, paraissant enchâssées dans une dépression de l'épiderme.

Les lames hyperkératosiques présentent sur leur face profonde de petits prolongements cornés qui s'enfoncent dans des follicules de l'épiderme. Cette ponctuation cornée est un des meilleurs symptômes du lupus érythémateux.

Lorsque l'hyperkératose est faible, elle consiste en un simple piqueté banchâtre marquant les orifices folliculaires. L'infiltration est peu marquée. Les bords de la tache sont légèrement turgescents, le centre est, au contraire, déprimé.

Les contours des taches sont nets, arrondis, ovalaires ou polycycliques. Elles sont toujours bordées par un liseré érythémateux.

Quant à l'atrophie cicatricielle, bien que très variable de degré et de profondeur, elle est fatale et caractéristique. Elle résulte d'une résorbtion sans ulcération, d'une partie du derme et de l'infiltrat. Elle est généralement déprimée, d'un blanc nacré, légèrement indurée, dépourvue de poils et de glandes.

En se basant sur l'évolution et sur la morphologie, on décrit les variétés suivantes de lupus érythémateux :

1° Lupus érythémateux fixe ou discoïde : Il débute par une ou plusieurs taches congestives, peu infiltrées, bientôt couvertes de squames adhérentes, s'agrandissant très lentement, en tache d'huile. Leur durée se compte par années.

L'hyperkératose et l'infiltration sont généralement très marquées.

Cette forme occupe de préférence les joues, le dos du nez, le cuir chevelu, le cou, et plus rarement, le dos des mains.

Il peut y avoir une ou plusieurs taches. La disposition en placard continu couvrant symétriquement le nez et les joues est dite « lupus en papillon » ou vespertilio.

La cicatrice consécutive est très atrophique. Au niveau du nez et des oreilles, les cartilages eux-mêmes sont atrophiés et déformés. Au niveau du cuir chevelu, la cicatrice est alopécique et définitive. La reviviscence des lésions dans la cicatrice n'est pas rare. Aussi cette forme de lupus érythémateux est elle des plus rebelles.

2° **Lupus érythémateux migrans :** Cette forme a une évolution relativement rapide, et la tendance à la symétrie, au vespertilio, à l'envahissement des oreilles et des mains y est plus marquée que dans la forme fixe. Les lésions initiales grandissent en quelques semaines. Elles ont les bords relevés, un centre déprimé et peuvent confluer en nappes étendues. La desquamation est modérée.

L'affection évolue par poussées coupées par de longues périodes d'état stationnaire.

3° **Lupus érythémateux exanthématique :** C'est une affection caractérisée par des phénomènes généraux graves et une éruption de taches d'un rouge lilacé, finement squameuses, centrifuges et confluant en nappes. Elles peuvent envahir tout le corps en quelques semaines. La forme aigüe peut se voir soit chez des personnes déjà atteintes de lupus érythémateux fixe, soit d'emblée. L'évolution rapide, fébrile, avec arthralgies, albuminurie et phénomènes généraux graves conduit presque constamment à la mort en quelques semaines ou quelques mois.

Dans la forme subaigüe qui présente moins de gravité, les phénomènes généraux alarmants peuvent s'amender.

ETIOLOGIE : L'Etiologie du lupus érythémateux est encore confuse.

Cette affection est rare chez les enfants et les jeunes gens jusqu'à l'âge de 18 ans, ainsi que chez les personnes de plus de 60 ans. Elle est fréquente de 25 à 45 ans et atteint surtout le sexe féminin.

Certains auteurs invoquent comme cause déterminante l'action de la lumière sur une peau sensibilisée. Pour d'autres, le lupus érythémateux aurait des relations avec la tuberculose.

D'autres enfin voient dans le lupus un syndrome qui peut être réalisé par des infections septicémiques.

Ainsi, l'uniformité si remarquable du tableau clinique et histologique dans le lupus érythémateux s'accorde mal avec une diversité de son étiologie et de sa nature.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE : L'anatomie pathologique montre que, dans le lupus érythémateux, les lésions essentielles sont constituées par l'atteinte du tissu conjonctif : En effet, dans le derme on note un infiltrat cellulaire diffus et surtout périvasculaire, composé de lymphocytes et de petites cellules conjonctives. Quelques vaisseaux sont oblitérés d'autres sont dilatés. On peut recontrer des points hémorragiques, des dilatations lymphatiques et, très souvent de l'œdème dans le corps papillaire.

L'appareil pilosébécé est atteint. Les poils tombent de bonne heure et les glandes d'abord dilatées finissent par disparaître.

L'épiderme est en état « d'atrophie cornée » partielle. La couche malpighienne qui d'abord s'était épaissie s'atrophie ensuite par un phénomène de ké-

ratinisation rapide et est réduite, par places, à une ou deux rangées de cellules.

La couche granuleuse est absente en de nombreux points. La couche cornée est, au contraire épaissie et stratifiée et pénétre en cônes dans les pores sébacés et sudoripares et dans les bourgeons interpapillaires, ce qui se traduit cliniquement par le signe de « kératose ponctuée ».

TRAITEMENT : Quant au traitement de cette affection, nombreux sont les produits utilisés, multiples sont les méthodes appliquées.

Localement on a essayé l'ignipuncture au galvanocautère, la photothérapie, la radiothérapie, les substances radioactives, les applications de neige carbonique. Le tout sans grand résultat.

La thérapeutique interne est aussi décevante : la tuberculine intradermique, l'antigène méthylique, le bismuth, les arsénobenzols, les différents vaccins antimicrobiens et enfin les sels d'or n'ont pas donné les résultats escomptés.

Récemment, Burgess et Pritchard, se basant sur l'action régénératrice de la vitamine E sur le tissu conjonctif, ont introduit les tocophérols dans le traitement du lupus érythémateux.

Voici les observations que ces auteurs ont rapportées :

OBSERVATIONS DE J. F. BURGESS ET J. E. PRITCHARD

Observation n° 1. — Madame C.R.A., âgée de 24 ans, présentait, au niveau des paupières des joues et des ailes du nez, quelques plaques de lupus érythémateux évoluant depuis 3 ans.

Des injections de bismuth n'avaient apporté aucune amélioration.

Le traitement par la vitamine E commença en mars 1947. On lui administre d'abord « per os » la dose journalière de 150 milligrammes de tocophérol mixtes (vitamine E natophérol).

La retrocession des lésions devenant évidente au bout de 2 semaines on lui administra, en plus, par voie intra-musculaire 250 milligrammes de tocophérols mixtes (natophérol) 2 fois par semaine.

L'amélioration fut plus rapide et 1.750 milligrammes de tocophérols mixtes avaient été administrés par voie intra-musculaire en trois mois lorsque toute trace d'éruption disparut.

A ce moment là, cette malade, chez laquelle on n'avait jamais constaté de comédons visibles, en présenta un grand nombre au niveau des tempes. Ces comédons disparurent ultérieurement.

On fit absorber à la malade une dose quotidienne minima de 50 milligrammes de tocophérols mixtes. Elle continua ce traitement jusqu'au mois d'août.

Au bout de 5 semaines il y eut une faible recrudescence de l'affection près de l'orbite, au niveau de quelques foyers existants.

Tout disparut en 3 semaines à la suite de nouvelles injections intra-musculaires.

Actuellement, elle prend une dose d'entretien de 50 milligrammes de tocophérols mixtes par jour.

Observation n° 2. — Mademoiselle H. W. 21 ans (sœur de Madame C.R.A. de l'observation précédente) présentait au niveau du cou et des joues des placards

érythémateux avec de petits follicules, mais sans atrophie évidente. Cette affection durait depuis 3 ans.

Il y avait eu auparavant une histoire de desquamation palmoplantaire qui était probablement due à la scarlatine qu'elle avait contractée auprès de sa sœur.

Le résultat de la biopsie faite un an avant l'examen actuel indiquait qu'il s'agissait d'une lésion de lupus érythémateux.

Un traitement par injections (de nature inconnue) n'avait donné aucun résultat.

Du 19 avril au 17 mai 1947 on administra 150 milligrammes de tocophérols mixtes « per os » par jour et 2.000 milligrammes par voie intra-musculaire.

A la fin de ce mois de traitement, il ne subsistait ni trace d'éruption, ni atrophie résiduelle apparente.

Cette personne présentait en outre de la photosensibilité, et elle devait éviter la lumière solaire qui aggravait son éruption.

Au bout de 4 semaines de traitement par les tocophérols, elle pouvait s'exposer délibérément au soleil. Sa photosensibilité avait disparu.

On lui prescrivit une dose d'entretien de 50 milligrammes par jour.

Actuellement, il n'y a pas eu de reprise de l'affection.

Observation n° 3. — Madame C.E.D., 57 ans, présentait depuis 25 ans des placards de lupus érythémateux sur la face, le cou et le dos.

On l'avait traitée par l'or et le bismuth, par des produits sulfamidés, la roentgenthérapie, l'acide nicotinique, la neige carbonique, et autres drogues, avec peu ou pas de succès durable.

En un mois, du 6 juin au 9 juillet 1947 elle reçu 2.000 milligrammes de tocophérols mixtes intra-musculaires et une dose journalière de 200 milligrammes « per os ». A la fin de ce mois de traitement, la malade était apparemment guérie.

Elle toléra la lumière solaire pendant tout l'été. Mais, bien qu'on continuat la thérapeutique par les tocophérols, il y eut une recrudescence de l'éruption trois mois après. Actuellement, la malade est de nouveau en traitement.

Observation n° 4. — Madame M.E.B., 45 ans, présentait sur le dos, le front et les joues des plaques typiques de lupus érythémateux évoluant depuis 6 ans.

Elle avait était traitée dans le passé par des produits métalliques avec quelque amélioration. Elle présentait une histoire de photosensibilité (sa fille, agée de 18 ans, ne pouvait pas, elle non plus, tolérer la lumière solaire). On commença le traitement le 2 mars 1947. Elle reçut alors une dose journalière de 150 milligrammes et quelques injections intra-musculaires de temps à autre. L'état de la malade s'améliora et les plaques étaient en régression très nette. On continua à donner 150 milligrammes de tocophérols « per os » quotidiennement.

En juin, la malade se rendit en Californie. Un mois après, sa peau était débarrassée de l'éruption. Elle resta de longs moments au soleil et brunit pour la première fois de sa vie. Elle continua à prendre du tocophérol pendant deux mois entiers. L'affection présenta une faible poussée en octobre, mais disparut rapidement sous l'effet d'un nouveau traitement au tocophérol.

Observation n° 5. — Madame E.E., 45 ans présentait depuis 15 ans au niveau des yeux et des joues un lupus érythémateux fixé, pour lequel elle avait été traitée par des produits métalliques et autres médicaments : or, bismuth, sulfamidés et neige carbonique.

Elle entra á l'hôpital en mars 1947. Elle fut améliorée par de fortes doses de tocophérols mixtes par voie intramusculaire et « per os ». Il ne subsista que les cicatrices provenant du traitement antérieur par la neige carbonique. Après trois mois de traitement elle fut complètement guérie.

On ne l'a pas examinée depuis juin.

Observation n° 6. — Madame E.D., âgée de 27 ans, de race noire présentait de multiples taches de lupus érythémateux fixe siégeant en plaques épaisses sur les joues, le nez, les paupières, et évoluant depuis un an. Un traitement antérieur par le bismuth n'avait amené aucune modification et de nouvelles plaques de dissémination apparurent sur les joues. Cette femme présentait des troubles de photosensibilité : ses joues et ses yeux étaient irrités par l'exposition à la lumière solaire.

Le traitement par les tocophérols mixtes fut mis en œuvre le 9 septembre 1947. Elle absorba 150 milligrammes de tocophérols par jour et on lui fit des injections

bi-hebdomadaires de 250 milligrammes de ce produit. Il s'en suivit un amélioration progressive Après un mois de traitement, on ne notait aucune infiltration, et la pigmentation s'était atténuée.

Le premier prélèvement biopsique fut fait à la partie postérieure de l'angle de la machoire droite, en juin 1947. Il montra une hyperkératose ponctuée. La zone granuleuse avait de deux à cinq cellules d'épaisseur. L'épiderme était généralement épaissi et les cellules hypartrophiées. Dans la zone papillaire on notait une vasodilatation marquée avec infiltrat lymphocytaire modéré et œdème. Dans le reste du chorion il y avait un léger infiltrat lymphocytaire périvasculaire et périfolliculaire avec un peu d'œdème. A une extrémité de la coupe la couche basale de l'épiderme était fortement pigmentée de mélanine. Dans le reste de la coupe, ce pigment était rare, mais, dans la partie subjacente du chorion, il y avait de nombreuses cellules porteuses de pigment.

Une autre biopsie, pratiquée 6 semaines après l'institution du traitement par les tocophérols, fut faite le 21 octobre. Le prélèvement fut pratiqué au niveau de la région frontale gauche à la lisière des cheveux. Cette biopsie montra une hyperkératose modérée avec encore de la kératose ponctuée. La zone granuleuse avait une à deux cellules d'épaisseur. L'épaisseur de l'épiderme était sensiblement réduite, comparativement à la première biopsie et les cellules paraissaient plus petites. Les papilles étaient bien développées sauf dans quelques petites zones où elles étaient aplaties. La télangiectasie était minime et il n'y avait qu'une légère infiltration lymphocytaire périvasculaire, ça et là, dans la zone papillaire et subpapillaire. Le tissu collagène et élastique présentaient une répartition et une disposition de peau normale. Il y avait dans toute la coupe une pigmentation mélanique de l'épiderme et de nombreuses cellules porteuses de pigments dans le chorion.

Observation n° 7. — Monsieur R.A.R., 32 ans, présentait au niveau du front, des joues et des régions rétro-auriculaires des lésions de lupus érythémateux évoluant depuis un an.

Une biopsie faite en mai 1947 confirma le diagnostic de lupus érythémateux.

Du 23 mai au 13 juin il reçut 6 injections de tocophérols mixtes (1.250 milligrammes), tandis qu'il absorbait

« per os » 100 milligrammes de tocophérols par jour. Une amélioration régulière fut obtenue. Pendant tout l'été, il continua à absober 150 milligrammes de tocophérols par jour et, en septembre, il ne subsistait aucune trace de kératose ponctuée. Tout avait disparu. On observa au niveau des joues une faible poussée d'acné causée par les injections, poussée semblable à celles observées dans d'autres cas. On préleva un autre fragment biopsique. Actuellement, le malade reçoit la dose d'entretien de 50 milligrammes de tocophérols mixtes par jour.

Compte-rendu des biopsies :

1° *La première biopsie* pratiquée le 10 mai montra un lupus érythémateux typique avec hyperkératose et ponctuation cornée.

La granuleuse avait de 3 á 5 cellules d'épaisseur et l'épiderme était généralement épaissi avec hypertrophie des cellules de Malpighi. Les papilles étaient courtes et dans la plus grande partie de la coupe, la jonction dermo-épidermique était représentée par une ligne légèrement ondulante. La couche basale était légèrement infiltreé de lymphocytes. Les zones papillaires et subpapillaires présentaient un léger œdème avec dilatation des espaces lymphatiques, une ectasie modérée des vaisseaux sanguins et une légère infiltration lymphocytaire. Le reste du chorion paraissait normal. Les follicules pileux étaient dilatés et présentaient une hyperkératose nette; les parois de ces follicules avaient un aspect quelque peu atrophique. La répartition et la disposition du tissu collagène et élastique étaient normales sauf dans les zones d'infiltration où la disposition était bouleversée. On ne notait pas de dépôts gras anormaux.

2° *La deuxième biopsie*, prélevée le 26 septembre à côté de la première, montrait des modifications nettes. Il ne subsistait qu'une légère hyperkératose avec ponctuation cornée. La couche granuleuse était uniformèment épaisse de deux à trois cellules. Les papilles étaient un peu aplaties. L'épiderme était plus mince et les cellules plus petites. L'éctasie vasculaire et l'œdème étaient minimes et il n'y avait qu'une légère infiltration lymphocytaire. Le collagène était bien conservé. Les fibres étaient d'apparence normales et la répartition du tissu élastique était comparable à celle de la peau normale. On ne notait pas de dépôts gras anormaux.

Observation n° 8. — Madame D., 40 ans, présentait depuis deux ans des plaques d'atrophie typique et d'inflammation sur le nez, le front, les joues et les oreilles avec kératose ponctuée caractéristique. On l'avait longtemps traitée par le bismuth avec une légère amélioration. La biopsie indiqua un lupus érythémateux typique. Le traitement aux tocophérols commencé en mars par voie intra-musculaire à raison de 250 milligrammes par semaine et 150 milligammes « per os » par jour, amena cliniquement une rétrocession complète des lésions en juin.

La malade fut perdue de vue, mais revint en octobre avec un léger érythème au niveau de sa lésion frontale.

Un nouveau traitement par les tocophérols amena une rétrocession des lésions. Actuellement la malade est soumise à la dose d'entretien de 50 milligrammes par jour.

Observation n° 9. — Madame L.H., 29 ans, fut examinée pour la première fois le 20 mai 1944. Elle présentait des plaques arrondies de lupus éythémateux superficiel recouvrant les deux joues et le nez avec des follicules dilatés et un peu de ponctuation cornée. Cette affection évoluait depuis 9 mois. La malade ne présentait aucun trouble de photosensibilité.

Un traitement par injections intra-musculaires de 250 milligrammes de tocophérols mixtes à raison de deux injections par semaine amena la disparition complète des lésions, constatée le 13 juin. On lui avait administré 1.500 milligrammes de tocophérols en trois semaines. On lui prescrivit 50 milligrammes de tocophérols « per os » et par jour.

Depuis, on n'a fait aucune autre observation.

Observation n° 10. — Monsieur P.F. âgé de 60 ans, présentait de nombreux placards de lupus érythémateux recouvrant la face, les oreilles, le cou, les bras et les mains. L'affection évoluait depuis 10 ans.

On lui avait fait de nombreuses injections de bismuth, de sels d'or et d'autres médicaments sans constater d'amélioration.

Pendant son hospitalisation qui dura deux mois : juillet et août 1947, il reçut des injections hebdomadaires de 750 milligrammes de tocophérols mixtes. Il absorbait en outre 150 milligrammes de tocophérols par jour.

On nota une amélioration progressive portant notamment sur l'infiltration des lésions. La réaction érythémateuse diminua progressivement.

On cessa le traitement pendant un mois, puis le malade absorba des tocophérols à doses croissantes pour atteindre 600 milligrammes par jour. Une amélioration plus rapide s'en suivit. Il faut noter que les lésions faciales s'améliorèrent plus rapidement que celles siégeant sur les dos des mains et sur les bras. Depuis, pas de changement.

Biopsie n° 1. — Un prélèvement effectué le 12 juin, en pleine zone d'infiltration montra un épiderme généralement lisse et marqué d'une légère hyperkératose et de taches de parakératose.

Les follicules pilo-sébacés étaient dilatés et remplis de kératine. La couche granuleuse était irrégulière en profondeur et avait disparu sous les zones de parakératose. On notait un épaississement en bloc de l'épiderme avec augmentation de la taille de cellules. Au-dessus des papilles, l'épiderme était plus mince. Les zones papillaires et subpapillaires montraient par endroit les trabécules de collagène homogène, des télangiectasies bien limitées et une légère infiltration diffuse de lymphocytes. En un point de la coupe, la zone subpapillaire était œdémateuse et plus abondamment infiltrée de lymphocytes concentrés dans la région périvasculaire où l'on notait quelques cellules rouges. Le long d'un des follicules au niveau des glandes sébacées, il y avait une large zone circonscrite d'infiltration lymphocytaire intense. Dans le reste du chorion, le collagène était disposé de façon convenable.

Biopsie n° 2. — Un prélèvement biopsique effectué le 23 octobre en pleine peau infiltrée, montra une hyperkératose modérée avec élargissement de follicules et kératose ponctuée. L'épiderme était aminci. Les zones papillaires montraient un collagène normal et finement réticulé. Il n'y avait pratiquement plus d'ectasie capillaire. Dans la partie supérieure de la zone réticulaire, on voyait de nombreux vaisseaux dilatés avec, autour une infiltration lymphocytaire. En d'autres points, l'hyperkératose était encore évidente, l'épiderme était irrégulièrement épaissi et les follicules étaient dilatés. Les vaisseaux étaient ectasiés dans la zone papillaire. Le collagène y présentait une structure assez grossièrement

réticulée, à bandes homogènes. Il subsistait une infiltration lymphocytaire diffuse et modérée. Dans la partie la plus élevée de la zone réticulaire, on notait des véinules dilatées et des zones d'infiltration lymphocytaire intense. Dans d'autres parties de la coupe on voyait un œdème important de la partie supérieure de la zone réticulaire.

Observation n° 11. — Mademoiselle H.C., 25 ans, présentait sur le nez, les oreilles, et les joues, un lupus érythémateux particulièrement défigurant, formé de placards fixes, épaissi et atrophique superficiellement. Elle présentait aussi des lésions sur le dos et les membres supérieurs.

Elle avait eu 7 atteintes de pneumonie et, après la dernière, en 1932, les lésions cutanées apparurent. Elle fit de la bronchectasie. Elle était pâle, anémique et son état général était déficient. Pendant 13 ans jusqu'en 1947 elle reçut des injections de bismuth et d'or, de fortes doses de pénicilline, des sulfamidés et autres produits, pratiquement sans aucune amélioration satisfaisante bien que le traitement par les sels d'or l'eût très légèrement améliorée en 1935. En mai 1947, la malade vint consulter pour se faire traiter par la vitamine E. Elle reçut par voie intra-musculaire 1.750 milligrammes de tocophérols en 4 semaines. Entre temps on put constater une amélioration de l'éruption avec diminution et rétraction des lésions. La santé de la malade s'améliora et la douleur pulmonaire qu'elle ressentait avant le traitement disparut mais il n'y eut aucune modification portant sur la toux et sur la quantité des crachats.

Pendant les deux mois suivants, elle absorba 300 milligrammes de tocophérols mixtes par jour sans amélioration. Plus tard on lui fit des injections intra-musculaires de tocophérols sans obtenir de résultat. Il est à noter que chaque injection de tocophérols provoquait une infiltration pseudo- tumorale dans les muscles. Nous avons remarqué le même fait dans un autre cas.

Il n'y eut aucune amélioration ultérieure. On vit même que la malade présentait une intolérance pour le tocophérol ou le solvant, intolérance qui contre-indiquait ce médicament, et en injection et « per os ».

RESUME DES ETUDES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Les biopsies effectuées dans trois cas (Observations n°s 6, 7 et 10), avant le traitement par la vitamine E, montrèrent toutes des lésions de lupus érythémateux, c'est-à-dire de l'hyperkératose, de la kératose ponctuée, un épaissement de l'épiderme et de la télangiectasie au niveau de la zone papillaire et de la partie superficielle de la zone reticulée.

Dans les observations 6 et 7 les tissus collagène et élastique ne présentaient pas de modification appréciable sauf dans les zones plus fortement infiltrées de lymphocytes.

Dans l'observation n° 10 toutefois, il y avait des modifications notables du collagène dans les zones papillaire et subpapillaire. Les bandes de collagène y étaient épaissies formant une structure grossièrement réticulée.

Après le traitement les biopsies, dans les observations 6 et 7 montrèrent de l'hyperkératose avec ponctuation cornée, mais la réduction de l'épaisseur de l'épiderme était considérable. La télangiectasie et l'infiltration lymphocytaire avaient presque entièrement disparu.

Dans l'observation n° 10 cette amélioration était partielle mais il restait encore une ectasie considérable des vaisseaux et une infiltration périvasculaire dans la partie superficielle de la zone réticulaire. En d'autres points il subsistait une hyperkératose avec ponctuation cornée, un épaississement de l'épiderme, de la télangiectasie et une infiltration lymphocytaire.

CONSIDERATIONS

D'après les résultats obtenus dans leurs observations MM. Burgess et Pritchard pensent que les tocophérols naturels ont un pouvoir de guérison définitive sur le lupus érythémateux. L'action de la vitamine E est dirigée, du moins en partie, vers la régénération de la structure collagène, comme l'ont montré les modifications enregistrées après traitement dans certains cas chroniques où, avant le traitement on notait l'état dégénératif de ce tissu. L'infiltration cellulaire disparait assez rapidement. De plus, on constate dans la couche épithéliale des modifications qui dénotent une action spécifique possible sur les cellules de l'épiderme en plus de l'action sur les bandes collagènes. Cependant on ne peut rien certifier pour le moment sur le mode d'action des tocophérols. Il n'est pas encore possible de préciser si le résultat est obtenu par l'association des tocophérols, ou si α, β, γ et δ ont une action spécifique propre. La prépondérance de l'α tocophérol dans le « natophérol », porte à croire que l'action spécifique de ce tocophérol peut être prédominante mais ce n'est pas démontré.

Il faut retenir l'effet produit par les tocophérols mixtes sur la photosensibilité que l'on rencontre dans le lupus érythémateux. En effet, dans quatre des observations que nous avons citées, on note des troubles de photosensibilité qui disparurent totalement après la thérapeutique par la vitamine E. Burgess et Pritchard avaient déjà traité un cas de photosensibi-

lité et ce, avec succès, bien avant cette étude sur le lupus érythémateux.

On peut en déduire que le phénomène de photosensibilté peut être directement lié à l'état du système collagène.

Il faut noter que, dans les observations citées tous les malades ont été traités simultanément par des tocophérols « per os » et par voie parentérale sauf dans l'observation n° 9. Mais suivant la quantité absorbée les résultats seront probablement comparables par l'une ou l'autre voie d'administration. Les préparations de tocophérols dans les huiles naturelles provoquent quelque douleur et quelque réaction lorsqu'ils sont administrés par voie intra-musculaire. Sur un grand nombre d'injections intra-musculaires de tocophérol huileux, on ne nota qu'un seul cas où des infiltrations tumorales se développèrent dans le muscle à l'endroit où avait été faite l'injection. Il est prudent de cesser les injections si on note une infiltration tumorale.

On a occasionnellement pu voir un malade qui ne tolérait pas les tocophérols « per os ». L'intolérance se caractérisait par des troubles gastro-intestinaux de la céphalée et de la lassitude. Il faut dans ce cas interrompre le traitement.

De plus il faut retenir de ces observations que les formes jeunes et superficielles de lupus érythémateux répondent mieux au traitement par les tocophérols que les formes chroniques et très infiltrées. Enfin, il faut continuer à donner une dosse d'entretien après la constatation de la guérison clinique si on veut éviter des rechutes possibles. Ce dernier fait est important et il est fortement conseillé de donner une dose journalière d'entretien de 50 milligrammes d' α tocophérol.

OBERVATIONS DU DOCTEUR A. BAZEX

A la suite de Burgess et Pritchard nous avons utilisé la vitamine E dans le traitement de quelques cas, hélas trop peu nombreux, de lupus érythémateux. La vitamine E que nous avons utilisée est l'acétate de di-α-tocophérol.

Suivent les observations que nous avons recueillies auprès de M. le Dr A. Bazex.

Observation n° 1. — Madame B., 60 ans, est examinée pour la première fois en février 1947. Elle présentait un lupus érythémateux à type verpertilio localisé sur le dos du nez, les deux joues, et débordant latéralement sur les tempes. La peau á ce niveau était érythémato-squameuse, très atrophique. Le début de l'affection remonte à 1929. D'abord localisée sur le dos du nez, la lésion s'est étendue progressivement, sans rémission, pour atteindre les dimentions actuelles malgré de multiples traitements (injections de bismuth, de sels d'or, de sulfamides: vitamine D^2 à hautes doses, applications locales de teinture d'iode et de neige carbonique). La malade avait aussi absorbé des vitamines B et Pp sans que la dermatose ne cesse un instant de s'étendre. A partir du 15 octobre 1948, on lui administre « per os » 200 milligrames de vitamine E par jour. Le 1 novembre 1948, après 15 jours de traitement, l'érythème commence à s'attenuer et le 30 novembre, il n'y a plus de trace d'érythème au niveau de la plaque. Cependant il subsiste toujours une atrophie cutanée et des squames hyperkératosiques. Le malade a été revue un mois et demi plus tard et son état ne s'est pas modifié.

Observation n° 2. — Madame I., 57 ans, présente depuis mars 1945 un lupus érythémateux en plaque localisé sur le dos du nez. La lésion est contituée par un pe-

tit placard squameux très congestif de la dimension d'une pièce de deux francs. On l'a traitée sans grand succès par le bismuth et les sels d'or ainsi que par la neige carbonique en applications locales. En juin 1948 le lupus occupe la presque totalité du nez.

A partir le 18 juin la malade est traitée par la vitamine E à raison de 200 milligrammes par jour « per os ». Au bout de 15 jours aucune amélioration n'est apparue. La dose journalière est doublée. Dès le 20 juillet l'érythème diminue d'intensité, mais des squames abondantes continuent à se former. Le 25 septembre, n'ayant pas donné de résultats assez concluants le traitement par la vitamine E est abandonné par la malade. La malade a été revue en décembre 1948. On pouvait constater que l'érythème était toujours plus discret qu'avant le traitement par la vitamine E.

Observation n° 3. — Monsieur R., 47 ans, présentait un lupus érythémateux depuis l'âge de 20 ans. D'abord localisé au cuir chevelu, le lupus avait progressivement envahi la face. Il est pratiquement stabilisé depuis 10 ans. Le malade avait été traité par des injections de bismuth et de sels d'or sans que l'on ait pu obtenir la moindre régression de la lésion.

En mai 1948 le malade était porteur dans la région occipitale, de trois plaques rouges squameuses, atrophiques et alopéciques, de la dimension d'un écu. Il avait en outre sur chaque joue, deux plaques analogues mais de dimensions plus petites.

On commença le traitement par la vitamine E le 15 mai 1948 à raison de 200 milligrammes « per os » par jour. Au bout d'une vingtaine de jours, l'érythème avait presque complètement disparu, mais l'hyperkératose et l'atrophie persistaient. Le malade ayant abandonné le traitement, la rougeur réapparut un mois plus tard et les plaques reprirent l'aspect qu'elles avaient auparavant. Une deuxième cure semblable à la première produisit une nouvelle amélioration.

Le malade est examiné de nouveau le 28 décembre 1948 : il n'a plus d'érythème mais les squames sont abondantes et l'atrophie cutanée n'a pas varié.

Observation n° 4. — Madame G, 48 ans, présente un lupus érythémateux depuis l'âge de 21 ans. Il n'existait qu'une seule plaque sur la joue gauche. Cette plaque s'est étendue progressivement pour atteindre la

dimension d'une paume de main. Il y a de cela 15 ans environ. Depuis, les dimensions n'ont pas varié. A chaque printemps il se produit une poussée congestive. Cette dame a subi de nombreux traitements, tant locaux (neige carbonique) que généraux (bismuth et sels d'or) qui n'ont eu que des actions à la fois passagères et incomplètes. Le 17 juin 1948 on a commencé le traitement par le vitamine E à la dose journalière de 200 milligrammes « per os ». Au bout d'un mois, l'érythème avait complètement disparu mais l'hyperkératose et l'atrophie persistaient encore.

Au mois d'octobre, la malade fait une nouvelle cure pour essayer de réduire les lésions restantes : 200 milligrammes de vitamines E « per os » pendant 30 jours n'aboutissent qu'a modifier très légèrement l'hyperkératose.

Observation n° 5. — Mademoiselle J., 39 ans, présente depuis janvier 1949 un lupus érythémateux à type congestif s'étendant progressivement en papillon sur les ailes du nez. Cette jeune fille est vue pour la première fois le 25 avril 1949 : son lupus est localisé sur le dos du nez et s'étend en papillon sur les deux joues. Il appartient au type congestif et est constitué de placards surélevés et érythémateux, pourvus de squames épaissés surtout localisées au niveau de follicules pilo-sébacés.

Le traitement par la vitamine E est commencé le 25 avril 1949 à raison de 200 milligrammes « per os » par jour. Ce traitement a été poursuivi pendant deux mois et demi à l'exclusion de tout autre traitement local. A ce moment là, les lésions ont complètement disparu et la peau est redevenue absolument normale.

Observation n° 6. — Madame K. présentait depuis février 1948 un lupus érythémateux caractérisé par la présence de plaques sur les deux joues, disposées symétriquement. Ces plaques étaient légèrement surélevées et finement squameuses. La malade avait été traitée pendant 4 mois pour insuffisance hépatique. Cette dame est venue consulter pour la première fois le 22 janvier 1949. Dès ce jour, elle fut mise au traitement par la vitamine E à la dose de 250 milligrammes « per os » par jour. On associa à la vitamine E un traitement par la vitamine Pp (3 comprimés par jour). Le 9 avril 1949, tout avait disparu et la peau était redevenue absolument normale.

CONSIDERATIONS SUR NOS OBSERVATIONS

Le nombre d'observations rapportées ci-dessus est trop faible et n'offre pas un recul suffisant pour permettre un jugement définitif sur l'action de la vitamine E dans le lupus érythémateux.

Nous pouvons cependant constater que, alors que nos deux cas de lupus récents ont été rapidement guéris par le traitement à la vitamine E, les quatre cas de lupus érythémateux chroniques quoique légèrement améliorés ont résisté au traitement. Malgré cet échec ou peut affirmer toutefois que la vitamine E n'est pas sans valeur dans le traitement du lupus érythémateux chronique.

Peut-être aurions-nous des résultats meilleurs en ayant recours à l'injection et non à l'ingestion exclusive de ce médicament, ou bien aussi en associant injection et ingestion. De même, peut-être, aurions-nous eu intérêt à faire suivre à nos malades un régime pauvre en graisses, car Hove, Hickman et Harris ont démontré que l'ingestion excessive de lipides nuit à l'utilisation des tocophérols.

Numéro des obs.	Type de lupus érythémateux	Mode d'administration de la vitamine E	Médications associées	Résultats obtenus
Obs. n° 1	Lupus Erythémateux Récent.	Per os = 150 milligrammes par jour pendant 3 mois. I. M. = 1.750 milligrammes en 3 mois.	0	Toute trace disparait en trois mois. Pas de reprise.
Obs. n° 2	Lupus Erythémateux récent, type congestif.	Per os = 150 milligrammes par jour pendant 1 mois. I. M. = 2.000 milligrammes en 1 mois.	0	Toute trace disparait en un mois. Pas de reprise.
Obs. n° 3	Lupus Erythémateux Chronique.	Per os = 200 milligrammes par jour pendant 1 mois. I. M. = 2.000 milligrammes en 1 mois.	0	Guérison apparente au bout d'un mois. Reprise de l'affection trois mois après .
Obs. n° 4	Lupus Erythémateux Chronique.	Per os = 150 milligrammes par jour pendant 5 mois. I. M. = quelques injections à de longs intervalles.	0	Guérison apparente en 5 mois. Faible reprise guérie par nouvelle série de vitamine E.
Obs. n° 5	Lupus Erythémateux Chronique.	Per os = (I. M. = (fortes doses pendant 3 mois.	0	Toute trace disparait en trois mois. Pas de reprise.
Obs. n° 6	Lupus Erythémateux fixe récent.	Per os = 150 milligrammes par jour pendant 1 mois. I. M. = 250 milligrammes, 2 fois par semaine pendant un mois.	0	Toute trace disparait en un mois.
Obs. n° 7	Lupus Erythémateux Récent.	Per os = 100 milligrammes par jour pendant 5 mois. I. M. = 250 milligrammes, 2 fois par semaine pendant 5 mois.	0	Toute trace disparait en cinq mois.
Obs. n° 8	Lupus Erythémateux Récent.	Per os = 150 milligrammes par jour pendant 4 mois. I. M. = 250 milligrammes par semaine pendant 4 mois.	0	Toute trace disparait en quatre mois. Faible reprise guérie par nouvelle série de vitamine E.
Obs. n° 9	Lupus Erythémateux Récent.	Per os = 50 milligrammes par jour. I. M. = 250 milligrammes, 2 fois par semaine pendant 3 semaines.	0	Disparition des lésions en trois semaines.

TABLEAU RECAPITULATIF (suite)

Numéro des obs.	Type de lupus érythémateux	Mode d'administration de la vitamine E	Médications associées	Résultats obtenus
Obs. n° 10	Lupus Erythémateux Chronique.	Per os = 150 milligrammes par jour, puis 600 milligrammes par jour. I. M. = 750 milligrammes par semaine pendant 2 mois.	0	Amélioration notable, mais pas de disparition totale des lésions.
Obs. n° 11	Lupus Erythémateux Chronique.	Per os = 300 milligrammes par jour pendant 2 mois. I. M. = 1.750 milligrammes en 4 semaines.	0	Atténuation et stabilisation des lésions puis intolérance à la vitamine E.
Obs. n° 12	Lupus Erythémateux chronique type vespertilio.	Per os = 200 mmg. par jour pendant 45 jours. I. M. = 0.	0	Atténuation de l'érythème. Stabilisation des lésions. Peu d'action sur l'hyperkératose.
Obs. n° 13	Lupus Erythémateux chronique en plaques.	Per os = 200 milligrammes puis 400 milligrammes par jour pendant 3 mois. I. M. = 0.	0	Atténuation de l'érythème. Stabilisation des lésions. Peu d'action sur l'hyperkératose.
Obs. n° 14	Lupus Erythémateux Chronique.	Per os = 200 milligrammes par jour pendant 20 jours. I. M. = 0.	0	Atténuation de l'érythème. Stabilisation des lésions. Peu d'action sur l'hyperkératose.
Obs. n° 15	Lupus Erythémateux Chronique.	Per os = 200 milligrammes par jour pendant 1 mois. I. M. = 0.	0	Atténuation de l'érythème. Stabilisation des lésions. Peu d'action sur l'hyperkératose.
Obs. n° 16	Lupus Erythémateux récent, type congestif.	Per os = 200 milligrammes par jour pendant 2 mois. I. M. = 0.	0	Toute trace de lésion disparait en un mois.
Obs. n° 17	Lupus Erythémateux récent en plaques.	Per os = 250 milligrammes par jour pendant 3 mois. I. M. = 0.	Vitamine Pp pendant 3 mois	Toute trace de lésion disparait en trois mois.

CONCLUSION SUR LE TRAITEMENT DU LUPUS ERYTHEMATEUX PAR LA VITAMINE E

De cette étude sur l'utilisation de la vitamine E dans le traitement du lupus érythémateux, il faut retenir que la thérapeutique par les tocophérols mixtes a donné des résultats favorables dans toute une série de cas, les tocophérols paraissant doués d'un puissant pouvoir de régénération du tissu conjonctif.

Les lésions superficielles et récentes du lupus érythémateux disparaissent rapidement sous l'effet des tocophérols. Cependant il est fortement conseillé de poursuivre le traitement après la guérison clinique apparente et de donner une dose journalière d'entretien afin d'éviter les reprises possibles de l'affection.

Les lésions chroniques avec infiltration profonde nécessitent un traitement plus intense et plus prolongé et, d'après Burgess et Pritchard les résultats, quoique moins spectaculaires que dans les cas superficiels et récents, sont toutefois progressifs. Quoiqu'il en soit, étant donné que la vitamine E même administrée à fortes doses s'est montrée inoffensive pour l'organisme et que, d'autre part les traitements classiques du lupus érythémateux n'aboutissent souvent qu'à des échecs, il nous paraît logique de ranger la vitamine E dans le cadre des médicaments d'appoint des lupus érythémateux chroniques.

Des travaux complémentaires permettront de juger du bien fondé de cette nouvelle thérapeutique.

CHAPITRE IV

INTRODUCTION DE LA VITAMINE E DANS LE TRAITEMENT DES SCLERODERMIES

Ayant pu juger du pouvoir considérable de régénération que possède la vitamine E sur le tissu conjonctif, il était permis de penser à introduire les tocophérols dans le traitement des sclérodermies,

En effet, on rassemble sous le terme de sclérodermies un groupe de dermatoses soit localisées, soit généralisées ou se généralisant, dont les lésions, quelle qu'en soit la forme clinique, portent sur le tissu conjonctif.

Ces lésions consistent en une condensation avec disparition partielle ou parfois dégénérescence des faisceaux conjonctifs. Le réseau élastique n'est pas altéré et, en raison de son tassement, y paraît plus fourni et plus riche. (Darier).

Avec SELLEI on peut pratiquement distinguer trois stades dans la sclérodermie.

1. Stade œdémateux avec lésions minimes

L'épiderme est élargi, les papilles sont conservées ou un peu effacées, le tissu conjonctif est lâche.

La vascularisation demeure riche au début, mais, rapidement le nombre des vaisseaux diminue et ceux-

ci s'entourent de cellules rondes et fusiformes. Au niveau des gaines artérielles, il y a une réaction pseudo-inflammatoire.

2. **Stade d'induration**

L'épiderme s'amincit irrégulièrement. La couche cornée devient hyperkératosique. Des phlyctènes multiloculaires dissocient la couche de Malpighi. La couche basale devient horizontale.

Le tissu collagène du derme forme des faisceaux denses, larges, parallèles à la surface. Toutes les formations annexes de l'épiderme, follicules pileux, glandes sébacées et sudoripares ont péri dans la gangue fibreuse.

L'appareil élastique est intact, l'élastine semble même augmentée.

Tous les vaisseaux présentent des lésions intenses et étendues, pouvant aller jusqu'à l'oblitération des artères.

Les nerfs inclus dans la fibrose présentent des réactions de dégénérescence.

3. **Stade atrophique** où il ne reste plus qu'une mince lame de tissu conjonctif, le tissu élastique lui-même disparaît. La pauvreté vasculaire est extrême. Le corps papillaire est aplati et effacé, l'épiderme est atrophié et la couche cornée est épaissie.

Cette succession est très schématique; en réalité, les lésions sont plus complexes et il peut exister en même temps des zones à des degrés d'évolution très divers.

Pour PAUTRIER, la sclérodermie, les chéloïdes et les atrophies cutanées représenteraient les divers stades évolutifs d'une maladie du collagène.

« Cette maladie consistant en une imprégnation du collagène par des substances chimiques que nous ne savons pas encore déceler » et parmi lesquelles le

calcium paraît jouer un rôle prédominant (Pautrier, Perfemneville et Cailleau).

Cette affection est plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Les formes diffuses se rencontrent surtout de 20 à 40 ans, les formes partielles se rencontrant à tout âge.

Les notions étiologiques sont assez vagues et il semblerait que les refroidissements brusques, les émotions vives, le surménage, les troubles menstruels ou glandulaires pourraient être fréquemment invoqués, de même que les traumatismes et plusieurs maladies infectieuses, notamment le rhumatisme articulaire aigu, la fièvre thypoïde, la tuberculose et la syphilis.

Quant à la pathogénie des sclérodermies, nous ne pouvons trouver que des notions très confuses et contradictoires, mais de nombreux arguments plaident en faveur de la nature dysendocrinienne et surtout endocrino-sympathique des sclérodermies généralisées ou partielles.

Nous avons, dans cette affection, essayé de lutter contre les troubles du tissu conjonctif à l'aide de la vitamine E.

Les observations que nous possédons sont malheureusement peu nombreuses et ne nous permettent aucune conclusion bien établie.

Observation n° 1. — Madame M, 45 ans, est atteinte de sclérodermie depuis 1945.

Elle a été traitée par la pénicilline à très forte dose. On lui administra ensuite du stérogyl 15 à forte dose, du chlorure d'ammonium, de la prostigmine, de la vitamine Pp.

On lui fit ensuite des séries de muthanol intra-musculaire et des infiltrations du sympathique lombaire.

En janvier 1949, elle présentait deux énormes plaques de sclérodermie au niveau des membres inférieurs, recouvrant les régions des coups de pied et remontant jusqu'au-dessous des genoux.

A l'examen général, il n'y avait rien de particulier à noter. La tension artérielle était normale.

Le traitement par la vitamine E débute en avril 1949, à la dose journalière de 300 milligrammes de vitamine E « per os ».

Le 24 mai 1949, le placard était toujours en voie d'extension, commençait à envahir le genou et gênait la marche.

Le 29 juin, la plaque avait envahi la totalité du genou.

Observation n° 2. — Madame L., âgée de 30 ans, avait présenté une diphtérie en 1945.

Au décours de cette maladie commencent à apparaître des plaques de sclérodermie en goutte. Quelques mois plus tard, des plaques de scléroses se développent. La malade est traitée par la thyroxine á haute dose, puis par la prostigmine.

En raison d'une légère hypercalcémie, on lui ordonne un traitement intensif par la vitamine D^2.

Tout cela sans aucun résultat.

En janvier 1948, la malade présente des plaques de sclérodermie sur le tronc et les racines des membres. Ces plaques sont de dimensions très diverses. Sur le thorax et l'abdomen, les lésions sont symétriques et au nombre d'une dizaine.

Le traitement par la vitamine E est commencé en février 1948.

Au bout de trois mois de traitement, 2 grammes de vitamine E lui ont été administrés.

Le tableau clinique ne s'est pas modifié.

Observation n° 3. — Fillette de 12 ans présentant une sclérodermie à début progressif, localisée au niveau de la face des mains et des pieds.

Après 3 mois de traitement par la vitamine E à raison de 15 centigrammes par jour, il semble que la peau se soit assouplie au niveau des plaques.

CONCLUSION

Cette trop courte étude ne nous permet aucune conclusion solide sur l'action de la vitamine E dans les sclérodermies.

Peut-être aurions nous en intérêt à donner de plus fortes doses de tocophérols en associant à la voie buccale la voie intra-musculaire.

CHAPITRE V

ETUDE PHYSIO-PATHOLOGIQUE DE L'ACTION DE LA VITAMINE E EN DERMATOLOGIE

I. — MODIFICATIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES CONSTATEES APRES LE TRAITEMENT PAR LES TOCOPHEROLS :

Cette étude anatomo-pathologique n'a été pratiquée que dans les dermatoses où le traitement par la vitamine E s'est montré efficace.

On a pu noter, aussi bien dans la nécrobiose lipoïdique des diabétiques que dans le lupus érythémateux.

1. Action sur le derme

a) Sur les vaisseaux : Disparition de l'état de télangiectasie et retour à l'état normal.

b) Sur l'infiltrat : Diminution très nette et même disparition rapide des infiltrats dermiques périvasculaires.

c- Sur le collagène : Dans tous les cas, régénération extrêmement marquée du tissu collagène en état de dégénérescence.

d) Disparition de la réaction granulomateuse et des dépôts de lipoïdes dans la nécrobiose lipoïdique des diabétiques.

2. **Action sur le tissu épithélial**

Des modifications notées dans les couches épithéliales (réduction notable de l'épaisseur de l'épiderme dans le lupus érythémateux) dénotent en plus de l'action sur les bandes de collagène, une action spécifique possible sur les cellules de l'épiderme.

II. — MODE D'ACTION DE LA VITAMINE E :

En ce qui concerne le mode d'action de la vitamine E, le problème est très complexe et nous nous trouvons devant plusieurs hypothèses :

1. La vitamine E agirait en diminuant la photosensibilité comme nous l'avons vu dans le lupus érythémateux (Observations de Burgess et Pritchard, n. 2, 3, 4 et 6).

2. La vitamine E agirait en favorisant le métabolisme de la vitamine A. La vitamine E, par ses propriétés anti-oxydantes soutiendrait le métabolisme de la vitamine A car elle protège et prolonge son action.

3. La vitamine E agirait directement à la fois sur les cellules épitheliales et conjonctives.

Il se pourrait que la vitamine E provoque un changement dans le métabolisme intime des cellules, changement d'après lequel les cellules reviendraient à leur métabolisme normal initial.

CHAPITRE VI

CONCLUSIONS GENERALES

Nous avons dans ce modeste ouvrage étudié l'action de la vitamine E sur certaines dermatoses dans lesquelles prédomine l'atteinte du tissu conjonctif.

Les résultats ont été les suivants :

— Dans la nécrobiose lipoïdique des diabétiques : guérison totale rapide.

— Dans le lupus érythémateux : un grand nombre de cas de guérisons rapides, notamment dans les formes jeunes et superficielles, les formes chroniques et infiltrés paraissant plus résistantes mais répondant tout de même au traitement par les tocophérols.

— Dans la sclérodermie, nous n'avons obtenu aucun résultat valable, mais le nombre restreint de nos observation s ne nous permet aucune conclusion bien établie. Il serait peut-être intéressant d'administrer dans cette affection des doses plus élevées de tocophérols.

— En outre, la vitamine E paraît active dans certaines fibroses ainsi que dans la maladie de DUPUYTREN. En effet, d'après C. L. Steinberg de Rochester (M. Clin. North América. 30-221 Janvier 1946) bien que la maladie de DUPUYTREN soit considérée comme une affection chirurgicale, elle n'en répond pas moins au traitement par les tocophérols.

— De même, d'après Burgess, le granulome ulcéro-nodulaire des jambes sans modifications lipoïdiques, offrant le diagnostic histologique d'érythème induré, répond très bien au traitement par les tocophérols. (Arch. of Dermat. and Syph. 57, pp. 612, Avril 1948).

— Enfin peut-être pourrait-on obtenir quelque résultat en utilisant les tocophérols dans le syndrome d'EHLERS-DANLOS, où le tissu collagène est très souvent modifié.

Nous avons essayé de comprendre comment la vitamine E agit sur les dermatoses précitées, mais nous n'avons pu trouver de solution bien établie. Ce que nous avons dit à ce sujet ne repose que sur des hypothèses.

Quoiqu'il en soit, il ressort de cette étude que la vitamine E, en plus de son utilisation en médecine générale, en gynécologie et en neurologie, mérite de trouver une place dans l'arsenal de la thérapeutique dermatologique.

Vu : *Le Président de la thèse :*
NANTA.

Vu : *Le Doyen :*
LEFEBVRE.

Vu et permis d'imprimer.
Toulouse le 18 novembre 1949.
Le Recteur,
Président du Conseil de lUniversité :
P. DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

NOTE. — *Nous citons dans cette bibliographie tous les ouvrages qui nous ont été utiles dans l'élaboration de la présente thèse.*

EVANS. H. M. — La vitamine liposoluble E et la reproduction chez les mammifères. (Bull. Soc. Hyg. Alim. 1928, 16, 382).
— Vitamin E (Journ. Am. Med. Assoc. 1932, 99, 469).

EVANS. H. M. et BURR. G. O. — The antistérility vitamin fatsoluble E (University of California press. Berkeley 1927).
— Development of paralysis in the suckling young of mothers deprived of vitamin E.
(Journ. Bio. Chem. 1928, 76, 273).

MACOMBER. D : Studies of reproduction in the rat. Vitamin E neutralized wehn mixed with lard.
(The New. engl. Journ. of med. 1933, 209, 1235).

MATILL. H. A. et CLAYTON. M. M. : Further observations on the relation of vitamin E to reproduction in rats on synthetic and milk diets. (Journ. Bio-Chem. 1926, 67, 459).

MATILL. H. A. et CONKLIN. R. E. : The nutritive properties of milk with special reference to reproduction in the albino rat II. (Journ. Bio. Chem. 1923, 55, 443).

MORELLE. J. : Influence de la privation de vitamine E chez le rat au cours de la lactation (C. R. Soc. Bio. 1931, 108).

VOGT-MOLLER. P. : Treatment of habitual absortion with weat germ oil (vitamin E).
(The lancet 1931, 221, 182).

BOLT (A) : Arch. f. Dermat. u. Syph. 179, pp. 75 et 603. 1939.

BURGESS et PRITCHARD : Noduloulcerative granuloma of the legs. Treatment with tocophérols.
(Arch. of Dermat. and Syph. 57 : pp. 605. 614, avril 1948).

DEGOS (R.) : Dyslipoïdoses cutanées du type OPPENHEIM-URBACH.
(Semaine des Hôpitaux. 6 juillet 1949, pp. 2.137. 2.143).

DEGOS (R.) :, DELORT (J.), HOUSSET (E.) et DEVEMY (P.) : Soc. Franç. Dermat. et Syph. Février 1949.

DEGOS (R.) et LORTAT-JACOB (Et) : Soc. Franç. Dermat. et Syph, Mai 1948, p. 215.

DEGOS (R.), UHRY (P.), LORTAT-JACOB (Et) et DELORT (J.) : Soc. Franç. Dermat. et Syph. Mars 1949.

HILDEBRAND (A. G.), MONTGOMERY (H.) et TYNEARSON (E. H.) : (Arch. of Intern. Med., 66, pp. 851-878. 1940).

KAALUND-JORGENSEN (O.) : Acta Dermato-Ven. XXVIII. fasc. 3, 1938.

LORTAT-JACOB (Et) et AUDRY : Soc. Francç. Dermat. et Syph. 9 décembre 1948, p. 404.

MICHAELSON (H. E.) et LANE (C. W) : Necrobiosis lipoïdica diabeticorum. Dermatis atrophicans lipoïdes diabetica.
(J. A. M. A. 193 : 153, Juillet 1934).

NANTA (A.) et BAZEX (A.) : Soc. Franç. Dermat et Syph. 12 Mai 1938, pp. 827-831.

OPPENHEIM (M.) : Arch. f. dermat. u. Syph. 166. p. 576, 1932.

SENDRAL (M.) et BAZEX (A.) : Ann. de Dermat. n° 5, 6, 7, 8, pp. 166 et 272, 1941.

TOURAINE (A) : Soc. Franç. Dermat. et Syph. 24 Octobre 1940, pp. 273-286.

URBACH (E) : Zll. Hantkr. 41, pp. 422-564, 1932. In traité de Jadassohn XII/2, p. 238, 1932.

ZEISLER (E. P.) et CARO (M. R.) : Nécrobiosis lipoïdica diabeticorum (Arch. Derm. and Syph. 30 : 796. Décembre 1934).

AUDRY. G. : Action de la lumière sur une localisation du lupus érythémateux.
(Bull. Soc. Franç. de Dermat. 37, 607. Mai 1930).

BURGESS (J. F.) et PRITCHARD (J. E.) : Tocophérols (vitamin E). Treatment of lupus érythémosus. Préliminary Report. (Arch. of Dermat. and Syph. 57 : pp. 953-964, Juin 1948).

DARIER et CIVATTE (A.) : Précis de Dermatologie.

HARRIS (P. L.), SWANSON (W. J.) et HICKMAN (K. C. D.. : Covitamin Studies : IV. Effect of tocophérol supplementation on the out put of vitamin A, carotene and fat by dairy cows.
(J. Nutrition 33 : 411-427. Avril 1947).

HARRIS, HICKMAN et KALEY : Covitamin Etudies : I. The sparing action of natural tocopherol concentrates on vitamin A. (J. Biol. Chem. 152 : 303-311. Février 1944).

HOVE (E. L.), HICKMAN et HARRIS : The effects of tocopherol and of fat on the resistance of rats to anoxic anoxia.
(Arch. Biochem. 8 : 395-404. Déec. 1945).

KLEMPER (P.), POLLACK (A. D.) et BAEHR (G.) : Pathology of disseminated Lupus Erythematosus.
(Arch. Path. 32 : 569-631. Octobre 1941).

SEZARY (M. A.) : Traitement du lupus érythémateux par des injections de bismuth.
(Presse Méd. n° 8, 27 Janvier 1932, et Nouv. thérapeutique. 8 Mars 1932).

WEISSEMBACH, FERNET et LE BARON : Traitement combiné du lupus erythémateux par la cryothérapie ou la bismuthothérapie ou les sels d'or.
(V Congrès des Dermat. et Syph de langue française. Lyon 9-21- Juillet 1934. In Presse Médicale, 11 Août 1934).

BRAMI (A. H.) : Sclérodermie et Traumatismes. (Thèse Paris 1933).

CARCASSONNE (F.) : Traitement de la Sclérodermie par la thyroïdectomie.
(Marseille Médical. Ann. 74, n° 4, Février 1937).

JACCHIA : Etudes cliniques et anatom. pathologiques sur la sclérodermie. Considérations critiques sur son étio-pathologie.
(Il policlino (Section médicale). An. 45, n° 7, Juillet 1938, p. 325).

LERICHE (R.) : Nature et traitement de la sclérodermie expérimentale, et résultats thérapeutiques.
(Bull. et Mém. Soc. Nat. Chirurgie, 26 Janvier 1938).

PAUTRIER et WORINGER : Contribution au diagnostic histo-pathologique de la sclérodermie. Altération du réseau vasculaire superficiel dans les états sclérodermiques.
(Bull. Soc. Derm. et Syph. Avril 1933).

PIERI et ARNAUD : Les théories actuelles sur la pathogénie des sclérodermies.
(Rev. franç. d'Endocrinologie, n° 6. Déc. 1934).

PINARD, FASQUEL, MENARD : Sclérodermie en plaques.
(Bull. Soc. Dermat. et Syph. Février 1937).

WEISSENBACH, BASCH (G.) et BASCH (M.) : Traitement moderne des sclérodermies.
(Prat. Méd. Franç. Mai 1934).

A. o. 35 Dép. lég. 4e trim. 49.
Imprimerie Toulousaine (R. Lion), 2, rue Romiguières, Toulouse.